

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 14011

(54) Nouveaux phénols o-halogénés et o-substitués par un hétérocycle, leur procédé de préparation, médicaments les contenant, notamment anti-hypertenseurs, et nouveaux intermédiaires de synthèse.

(51) Classification internationale (Int. Cl.⁸). C 07 D 233/20; A 61 K 31/415, 31/505;
C 07 D 239/06, 243/04.

(22) Date de dépôt..... 17 juillet 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 3 du 21-1-1983.

(71) Déposant : Société anonyme dite : CARPIBEM (Centre d'activité et de recherche pharmaceutique, industrielle, biologique et médicale). — FR.

(72) Invention de : Jean-Marie Teulon.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

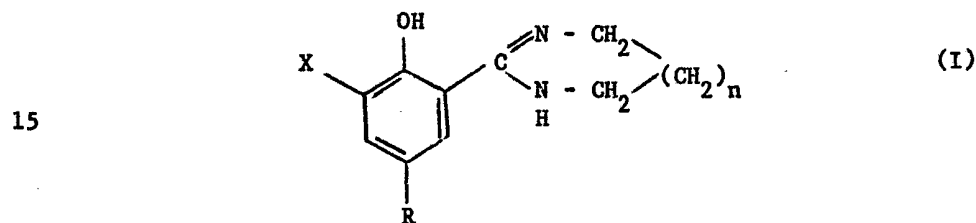
(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Nouveaux phénols o-halogénés et o-substitués par un hétérocycle,
leur procédé de préparation, médicaments les contenant, notamment
anti-hypertenseurs, et nouveaux intermédiaires de synthèse.

La présente invention concerne les phénols aminés de
 5 formule (I) et leurs sels d'addition d'acides. Elle concerne également
 le procédé de préparation desdits produits et leur application en
 thérapeutique. Elle concerne en outre les composés intermédiaires
 nouveaux permettant la synthèse desdits produits.

Les nouveaux composés selon l'invention sont choisis
 10 parmi l'ensemble constitué par :

a) les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

X représente un atome d'halogène,

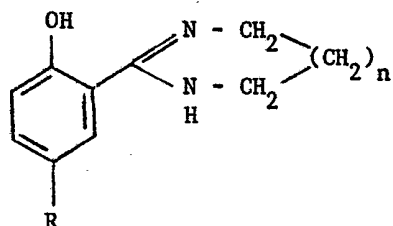
R représente un radical alkyle, notamment le radical ter butyle ou
 20 isobutyle, ou un radical cycloalkyle, notamment le radical cyclo-
 hexyle,

n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2.

b) leurs sels d'addition d'acides.

Les composés de formule (I) selon l'invention sont
 25 synthétisés soit par action d'un halogène ou d'un chlorure d'halogène
 sur un composé de formule (II) dans un solvant tel que par exemple
 l'acide acétique, à température ambiante, soit par action d'un
 N-halogénosuccinimide sur le composé de formule (II) dans un solvant
 tel que le diméthylformamide, à température ambiante.

2



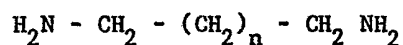
(II)

5

Dans la formule (II), R et n sont définis comme ci-dessus.

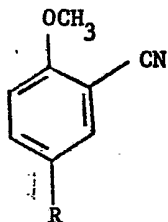
D'une façon générale, les composés de formule (II) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule (III) avec une diamine de formule :

10



où n est défini comme ci-dessus, à une température comprise entre 160 et 250°C, en tube scellé, si nécessaire.

15

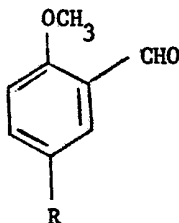


(III)

Dans la formule (III), R est défini comme ci-dessus.

Les nitriles de formule (III) peuvent être obtenus à partir d'aldéhydes de formule (IV) par des méthodes connues en soi telles que par exemple l'action de l'acide formique, du chlorhydrate d'hydroxylamine et du formiate de sodium au reflux.

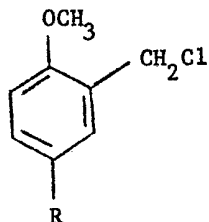
25



(IV)

Dans la formule (IV), R est défini comme ci-dessus.

Les aldéhydes de formule (IV) peuvent être préparés par des méthodes classiques telles que la réaction de Sommelet : action de l'hexaméthylènetétramine sur les dérivés chlorométhylés de formule (V) ou encore l'action du sel de sodium du nitropropane sur les mêmes dérivés de formule (V).

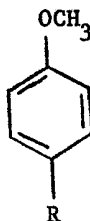


(V)

10

Dans la formule (V), R est défini comme ci-dessus.

Les dérivés chlorométhylés de formule (V) sont préparés par une réaction classique de chlorométhylation de Blanc : action du formol en présence d'acide chlorhydrique sur les dérivés de formule (VI).



(VI)

20

Dans la formule (VI), R est défini comme ci-dessus.

Les sels d'addition d'acides des composés de formule (I) peuvent être obtenus par réaction avec un acide minéral ou organique, selon une méthode connue en soi. Parmi les acides utilisables à cet effet, on peut notamment citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, oxalique, succinique, méthanesulfonique, cyclohexylsulfamique, formique, aspartique, glutamique, N-acétyl-aspartique, N-acétylglutamique, ascorbique, maléique, malique, fumarique, lactique, benzoïque, cinnamique, p-toluènesulfonique.

25

Selon l'invention, on propose des compositions thérapeutiques utiles notamment pour le traitement de l'hypertension, caractérisées en ce qu'elles renferment, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de

5 formule (I) ou l'un de ses sels d'addition d'acides non toxiques.

L'invention concerne en outre les produits intermédiaires nouveaux de formules (II) et (III) notamment.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples

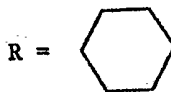
10 de préparation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

Le Tableau I ci-après donne la formule développée de certains produits.

EXEMPLE 1

p-Cyclohexyl o-chlorométhylanisole

formule (V)



On porte à 60°C durant 26 h un mélange de 120 g de

15 p-cyclohexylanisole, 17,1 g de formol(trioxyméthylène) et 190 ml d'acide chlorhydrique 36%.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et extrait à l'éther.

La phase étherée est ensuite lavée à l'eau, à la soude 5%

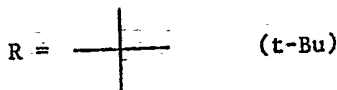
20 puis encore à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'éther est évaporé et le résidu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 93,9 g de p-cyclohexyl o-chlorométhylanisole. E. = 130-145°C/1 mmHg.

EXEMPLE 2

2-Méthoxy 5-ter butylbenzaldehyde

25

formule (IV)



A une solution de méthylate de sodium préparée à partir de 10,8 g de sodium dans 470 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte 43,2 g de nitro-2 propane. On laisse le mélange sous agitation durant 30 min puis on additionne goutte à goutte, en maintenant la température inférieure à 45°C, 100 g de p-ter butyl o-chlorométhylanisole. Après la fin de l'addition, le mélange est agité durant 3 h en maintenant la température entre 40 et 45°C.

Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, repris à l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est soigneusement lavée à l'eau, à la soude 10% et encore à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium.

L'éther est évaporé après filtration et le résidu obtenu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 68,2 g de 2-méthoxy 5-ter butylbenzaldehyde. E. = 156-164°C/15 mm Hg.

15

EXEMPLE 32-Méthoxy 5-isobutylbenzaldehyde

formule (IV)



On porte au reflux durant 3 h le mélange de 117,3 g de p-isobutyl o-chlorométhylanisole, 47 ml d'eau distillée et 77 g d'hexaméthylènetétramine.

Le mélange réactionnel est ensuite soumis à l'entraînement à la vapeur d'eau.

La phase entraînée est alors extraite à l'éther qu'on lave soigneusement à l'eau, à la soude 5% et encore à l'eau, puis qu'on sèche sur sulfate de sodium.

L'éther est évaporé après filtration et le résidu obtenu est soumis à distillation sous vide. On récupère ainsi 56 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzaldehyde. E. = 161-171°C/18 mm Hg.

EXEMPLE 42-Méthoxy 5-cyclohexylbenzaldéhyde

formule (IV)

R =



- Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 2, mais à
 5 partir de 93,9 g de p-cyclohexyl o-chlorométhylanisole préparé à
 l'exemple 1 et 36,2 g de nitro-2 propane sodé par une solution de
 méthylate de sodium préparée à partir de 9,1 g de sodium dans 400 ml
 de méthanol, on obtient après distillation sous vide 70 g de
 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzaldéhyde. E. = 140-150°C/0,5 mm Hg.

EXEMPLE 52-Méthoxy 5-ter butylbenzonitrile

formule (III)

R =



(t-Bu)

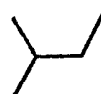
- On porte au reflux durant 1 h un mélange de 68,2 g de
 2-méthoxy 5-ter butylbenzaldéhyde préparé à l'exemple 2, 53,5 ml
 15 d'acide formique 98%, 25,4 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et
 25,4 g de formiate de sodium.

- Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, repris
 par un mélange d'eau et de glace et extrait à l'éther. La phase
 étherée est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse de bicarbonate,
 20 puis encore à l'eau et enfin séchée sur sulfate de sodium. Après
 filtration et évaporation de l'éther, le résidu obtenu est soumis à
 distillation sous vide. On récupère ainsi 48 g de 2-méthoxy 5-ter -
 butylbenzonitrile. E. = 120-130°C/0,5 mm Hg.

EXEMPLE 625 2-Méthoxy 5-isobutylbenzonitrile

formule (III)

R =

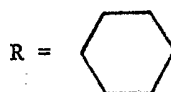


(iso-Bu)

Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 5, mais en utilisant 56 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzaldéhyde préparé à l'exemple 3, 44 ml d'acide formique 98%, 20,8 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 20,8 g de formiate de sodium, on obtient après
 5 distillation sous vide 47,2 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzonitrile.
 E. = 120-132°C/0,6 mm Hg.

EXEMPLE 72-Méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile

formule (III)



10 Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 5, mais en utilisant 69,9 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzaldéhyde préparé à l'exemple 4, 48 ml d'acide formique 98%, 22,9 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 22,9 g de formiate de sodium, on obtient après distillation sous vide 49 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile.
 15 E. = 160-170°C/0,9 mm Hg.

EXEMPLE 82-(2'-Imidazoliny) 4-ter butylphénol

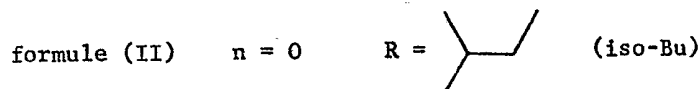
formule (II)

n = 0

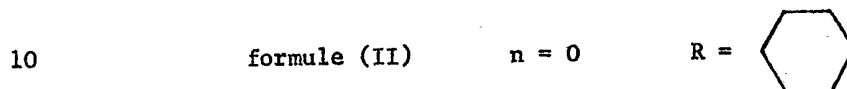


On porte à 165°C en tube scellé, 7 h, un mélange de 48 g
 20 de 2-méthoxy 5-ter butylbenzonitrile préparé à l'exemple 5 et 116 ml d'éthylènediamine.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les cristaux formés sont essorés et soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther. On récupère ainsi 35,2 g de cristaux. Par concentra-
 25 tion des eaux mères, on obtient encore 8,5 g de cristaux de même point de fusion, soit au total 43,5 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-ter butylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 188-190°C.

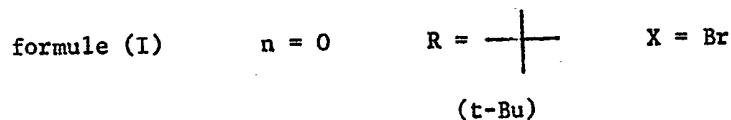
EXEMPLE 92-(2'-Imidazoliny1) 4-isobutylphénol

- Selon le mode opératoire de l'exemple 8, mais en utilisant
- 5 85 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzonitrile préparé à l'exemple 6 et
206 ml d'éthylènediamine, on obtient 72,3 g de 2-(2'-imidazoliny1)
4-isobutylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 185-187°C.

EXEMPLE 102-(2'-Imidazoliny1) 4-cyclohexylphénol

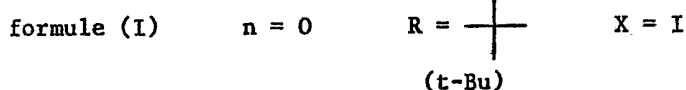
- Selon le mode opératoire de l'exemple 8, mais en utilisant
- 49 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile préparé à l'exemple 7 et
118 ml d'éthylènediamine, on obtient 47,1 g de 2-(2'-imidazoliny1)
4-cyclohexylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 194-196°C.

15

EXEMPLE 11Bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter.butyl 6-bromophénol

- A une solution de 13 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter -
- 20 butylphénol préparé à l'exemple 8 dans 100 ml d'acide acétique
glacial, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution
de 3,1 ml de brome dans 35 ml d'acide acétique glacial. Après la fin
de l'addition, on continue l'agitation. Au bout de 1 h, on constate

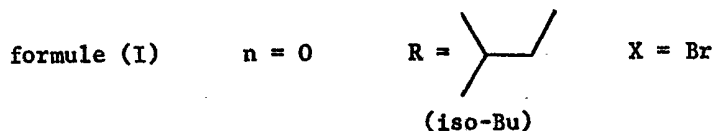
que le produit commence à cristalliser. On continue l'agitation encore 4 h, puis les cristaux formés sont essorés, lavés avec un peu d'acétonitrile puis à l'éther. Le composé obtenu, 19 g, est recristallisé dans 70 ml d'isopropanol. On obtient ainsi 15,4 g de bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 226-227°C.

EXEMPLE 12Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-iodophénol

10

A une solution de 15 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter - butylphénol préparé à l'exemple 8 dans 120 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 11,3 g de chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée durant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. On ajoute ensuite au mélange 200 ml d'éther et les cristaux formés sont essorés puis lavés à l'éther. Les 12,3 g ainsi obtenus sont recristallisés dans 100 ml d'isopropanol. On récupère ainsi 6,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 196-200°C.

20

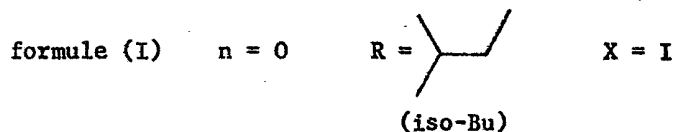
EXEMPLE 13Bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-bromophénol

25

Selon le mode opératoire de l'exemple 11, mais en utilisant 12 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 9 et 2,8 ml de brome, on obtient après recristallisation dans l'isopropanol 13,3 g de bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 235-236°C.

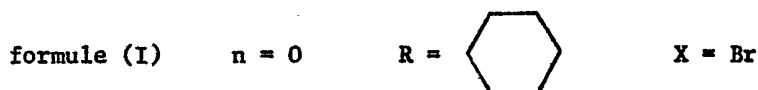
30

Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-iodophénol monohydraté



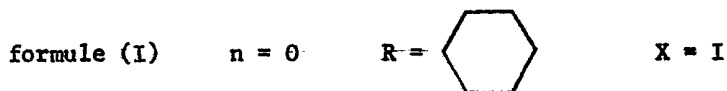
5 Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en utilisant 10 g de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 9 et 7,5 g de chlorure d'iode, on obtient après recristallisation dans le chloroforme 8,2 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny) 4-isobutyl 6-iodophénol monohydrate sous forme de cristaux
10 blancs de point de fusion 170-172°C.

Bromhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-cyclohexyl 6-bromophénol



Selon le mode opératoire de l'exemple 11, mais en
15 utilisant 12 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexylphénol préparé à
l'exemple 10 et 2,5 ml de brome, on obtient 18 g de bromhydrate de
2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexyl 6-bromophénol sous forme de cristaux
blancs de point de fusion 218-220°C.

20 Chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl) 4-cyclohexyl 6-iodophénol



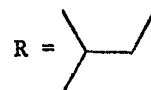
Selon le mode opératoire de l'exemple 12, mais en utilisant 15 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexylphénol préparé à l'exemple 10 et 10 g de chlorure d'iode, on obtient 16,4 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexyl 6-iodophénol sous
5 forme de cristaux blancs de point de fusion 193-195°C.

EXEMPLE 17

2-(2'-Tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol

formule (II)

n = 1



(iso-Bu)

On porte à 165°C en tube scellé durant 8 h un mélange
10 de 15 g de 2-méthoxy 5-isobutylbenzonitrile préparé à l'exemple 6 et 125 ml de 1,3-diaminopropane.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les cristaux formés sont essorés et soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther.

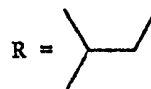
15 On récupère ainsi 14,1 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 229-232°C.

EXEMPLE 18

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl
20 6-bromophénol

formule (I)

n = 1



X = Br

(iso-Bu)

A une solution de 7 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 17 dans 50 ml
25 d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte, sous bonne agitation, une solution de 1,6 ml de brome dans 15 ml d'acide acétique glacial. Après la fin de l'addition, on continue l'agitation.

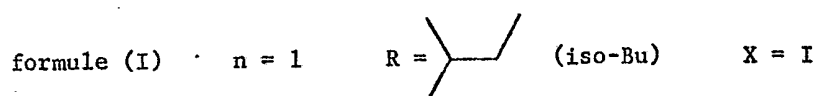
Au bout de 1 h, on observe que le produit commence à cristalliser. On continue l'agitation encore 4 h, puis on laisse au repos une nuit. Les cristaux formés sont ensuite essorés puis soigneusement lavés avec un peu d'acide acétique puis de l'éther. On récupère ainsi 10,2 g de bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-iso-

5 butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 196-199°C.

EXEMPLE 19

Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl

10 6-iodophénol



A une solution de 1,6 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutylphénol préparé à l'exemple 17 dans 15 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 1,15 g de

15 chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée durant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. On ajoute ensuite au mélange 30 ml d'éther et les cristaux formés sont essorés puis lavés à l'éther. Après recristallisation dans l'isopropanol, on récupère 1,1 g de

20 chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 190-192°C.

EXEMPLE 20

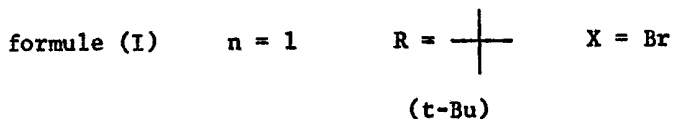
2-(2'-Tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butylphénol



25 Selon le mode opératoire de l'exemple 17, mais en utilisant 20 g de 2-méthoxy 5-ter butylbenzonitrile préparé à l'exemple 5 et 165 ml de 1,3-diaminopropane, on obtient 18,6 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 285-287°C.

EXEMPLE 21

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-bromophénol

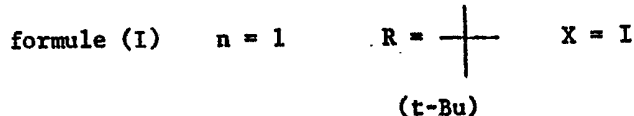


5

Selon le mode opératoire de l'exemple 18, mais en utilisant 5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter - butylphénol préparé à l'exemple 20 et 1,1 ml de brome, on obtient 7,6 g qui, recristallisés dans le mélange acétonitrile-isopropanol 7-3, 10 donnent 4,7 g de bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 210-211°C.

EXEMPLE 22

Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter -
15 butyl 6-iodophénol

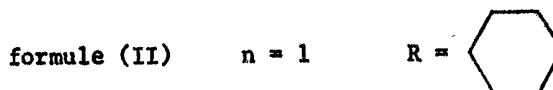


Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais en utilisant 6 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter - 20 butylphénol préparé à l'exemple 20 et 4,2 g de chlorure d'iode, on obtient 8,5 g qui, recristallisés dans le mélange acétonitrile-isopropanol 7-3, donnent 5,9 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 207-209°C décomposition.

25

EXEMPLE 23

2-(2'-Tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol



Selon le mode opératoire de l'exemple 17, mais en utilisant 30 g de 2-méthoxy 5-cyclohexylbenzonitrile préparé à l'exemple 7 et 72 ml de 1,3-diaminopropane, on obtient 20,5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol sous forme de cristaux de point de fusion 244-248°C.

EXEMPLE 24

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-bromophénol

formule (I)

n = 1

R =



X = Br

10 Selon le mode opératoire de l'exemple 18, mais en utilisant 7,5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol préparé à l'exemple 23 et 1,5 ml de brome, on obtient 10,9 g de cristaux qui, recristallisés dans 60 ml d'isopropanol, donnent 8,9 g de bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-bromophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 195-197°C.

EXEMPLE 25

Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-iodophénol

20

formule (I)

n = 1

R =



X = I

25 Selon le mode opératoire de l'exemple 19, mais en utilisant 7,5 g de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexylphénol préparé à l'exemple 23 et 4,7 g de chlorure d'iode, on obtient 9,6 g de cristaux qui, recristallisés dans 100 ml d'isopropanol, conduisent à 6,9 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',

5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 203-205°C décomposition.

EXAMPLE 26

2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])4-ter butylphénol

5 formule (II) n = 2 R =  (t-Bu)

On porte à 160°C dans un ballon sous bonne agitation durant 8 h un mélange de 40 g de 2-méthoxy 5-ter butylbenzonitrile préparé à l'exemple 5 et de 96 ml de 1,4-diaminobutane.

Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et les
10 cristaux formés sont agités avec 50 ml d'isopropanol puis essorés et
soigneusement lavés à l'isopropanol puis à l'éther. Après recristal-
lisation dans le méthanol, on obtient 30,1 g de 2-(2'-tétrahydro-
4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])4-ter butylphénol sous forme de
cristaux de point de fusion 285-286°C.

EXAMPLE 27

Bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])
4-ter butyl 6-bromophénol

formule (I) n = 2 R =  X = Br

(t-Bu)

20 A une solution de 7 g de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7'
[1H diazépine(1,3)])4-ter butylphénol préparé à l'exemple 26 dans
40 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte, sous
bonne agitation, une solution de 1,5 ml de brome dans 5 ml d'acide
acétique glacial. Après la fin de l'addition, on continue l'agitation.

25 Au bout de 1 h, on constate que le produit commence à cristalliser.
On continue l'agitation encore 4 h et on laisse au repos une nuit.
Les cristaux formés sont ensuite essorés puis soigneusement lavés à
l'éther. On récupère ainsi 6,5 g de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7'
[1H diazépine(1,3)])4-ter butyl 6-bromophénol sous forme de cristaux

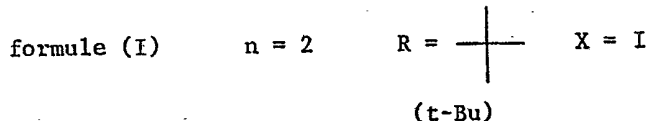
30 blancs de point de fusion 190-193°C.

Par addition de l'éther de lavage avec les eaux mères, on peut encore récupérer 4 g du même composé de même point de fusion, soit au total 10,5 g.

La recristallisation de 10 g dans 80 ml d'acétonitrile conduit à 7,2 g de cristaux blancs de point de fusion 192-193°C.

EXEMPLE 28

Chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])
4-ter butyl 6-iodophénol



10

A une solution de 7 g de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)]) 4-ter butylphénol préparé à l'exemple 26 dans 40 ml d'acide acétique glacial, on ajoute par petites fractions 4,6 g de chlorure d'iode sous bonne agitation. Après la fin de l'addition, l'agitation est continuée pendant 5 h puis le mélange réactionnel est laissé au repos durant une nuit. On ajoute ensuite au mélange 40 ml d'éther et les cristaux formés sont essorés puis soigneusement lavés à l'éther, avec un peu d'isopropanol puis encore à l'éther. On récupère ainsi 9,5 g de chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)]) 4-ter butyl 6-iodophénol sous forme de cristaux blancs de point de fusion 179-182°C.

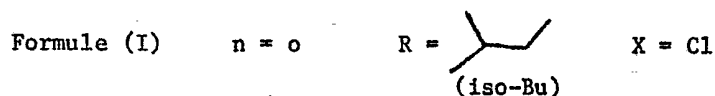
15

20

La recristallisation de 9 g dans 100 ml d'acétonitrile conduit à 5,5 g de cristaux blancs de point de fusion 182-183°C décomposition.

EXEMPLE 29

Chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-chloro phénol



25

30

Dans une solution de 10 g de 2-(2'-imidazoliny1)4-isobutyl phénol préparé à l'exemple 9, on fait barboter sous agitation du chlore gazeux jusqu'à absorption de 4 g. La réaction est exothermique. Une fois l'absorption terminée, le mélange réactionnel est

agité 2 heures puis abandonné une nuit. En ajoutant de l'éther, un précipité se forme qui cristallise dans l'acétone pour donner 8,1 g d'un mélange du phénol de départ et du produit attendu. Ce mélange est repris dans un minimum d'eau puis alcalinisé par du bicarbonate de sodium. L'eau est ensuite décantée et le résidu gommeux cristallise dans l'éther pour donner 6,7 g de base. On filtre cette base sur une colonne de 150 g de Silicagel dans le chlorure de méthylène. Les 6,7 g de base précédemment obtenus sont déposés sur la colonne puis élués par un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (90-10). On obtient deux fractions. La première fraction est concentrée sous vide puis lavée à l'éther pour donner 3,5 g de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-chloro phénol sous forme de base fondant à 250° C.

Chlorhydrate :

La base précédemment obtenue est mise en suspension dans l'acétone et acidifiée par une solution saturée d'éther chlorhydrique. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures et le précipité est alors essoré. Après lavage à l'acétone puis à l'éther, on obtient 3,7 g de chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-chloro phénol sous forme de cristaux blancs fondant à 237° C.

ACTIVITE ANTI-HYPERTENSIVE

1 - Méthode

Des rats mâles âgés de 13 à 21 semaines présentant une hypertension spontanée génétiquement transmissible (souche OKAMOTO provenance IFFA-CREDO) sont placés dans une enceinte thermostatée à 38° C. Les rats sont laissés en situation libre. La pression artérielle est mesurée par un sphygmomanomètre Narco Biosystem. Un manchon est placé à la base de la queue et un détecteur enregistre le pouls en aval du manchon. Celui-ci est gonflé jusqu'à suppression du pouls, il est ensuite progressivement dégonflé. La pression mesurée à la reprise des battements cardiaques est la pression artérielle systolique. On calcule la fréquence cardiaque à partir de l'enregistrement du pouls artériel. Les produits à étudier sont mis en suspension et administrés par voie orale sous un volume de 1 ml pour 100 g de poids corporel. Les mesures sont répétées à intervalles réguliers.

2 - Résultats

Les valeurs moyennes avant traitement pour les différents lots de rats sont pour la pression artérielle systolique de 200 à 220 mm Hg et pour la fréquence cardiaque de 315 à 350 battements par minute.

Le Tableau II ci-après donne la moyenne des variations de la pression systolique (mm Hg), de la fréquence cardiaque (battements/minute) et les écarts à la moyenne, obtenus 1 h, 3 h et 5 h après administration orale.

3 - Conclusion

Les exemples décrits possèdent une activité antihypertensive remarquable car ils ne provoquent que peu ou pas de tachycardie réactionnelle. Ils sont peu toxiques : les doses létales 50 chez le rat par voie intrapéritonéale sont comprises entre 128 et 500 mg/kg ou supérieures à 500 mg/kg.

En thérapeutique humaine, les composés de formule (I) et leurs sels d'addition non toxiques peuvent être administrés notamment par voie orale ou injectable. Par voie orale, on préconise des gelules ou comprimés renfermant de 10 à 200 mg d'ingrédient actif et, par voie injectable, des ampoules renfermant de 2 à 50 mg d'ingrédient actif.

Les composés de formule (I) permettent le traitement de l'hypertension, notamment sous forme de gélules ou sous une forme injectable.

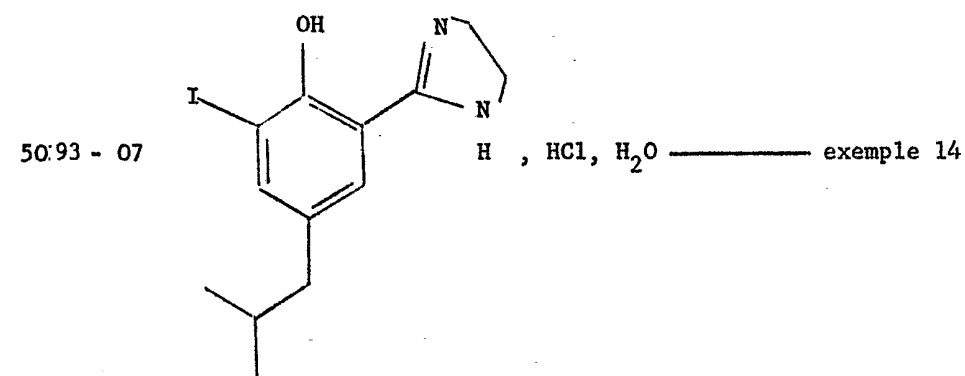
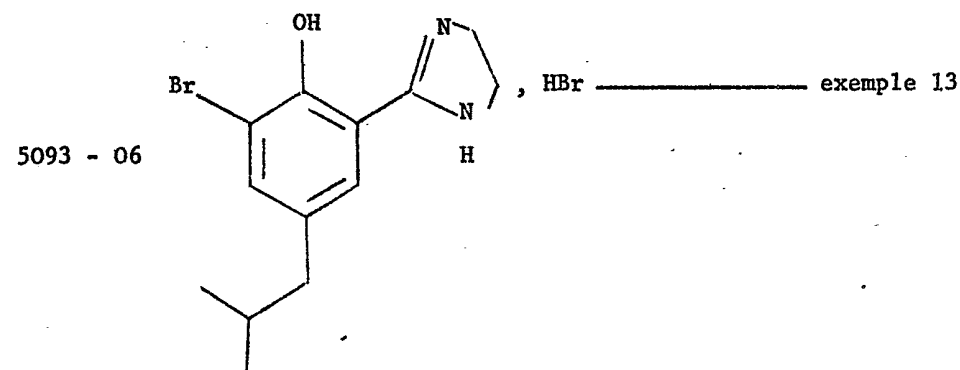
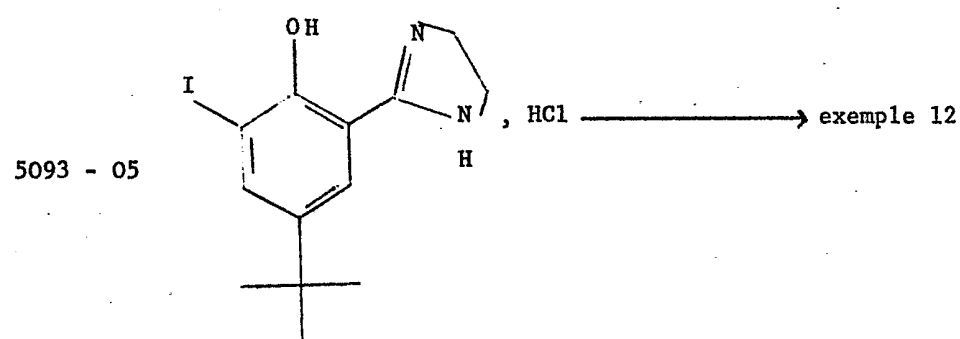
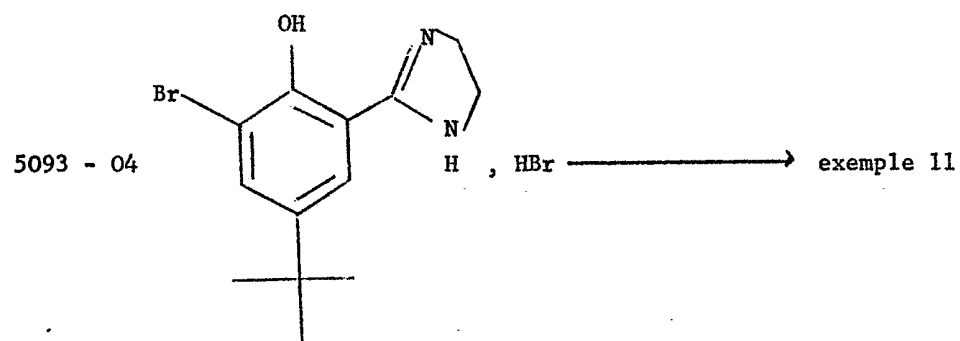
TABLEAU I

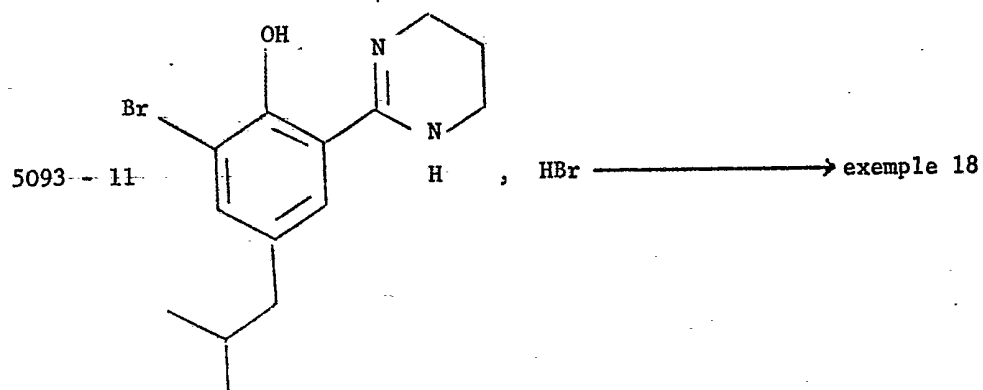
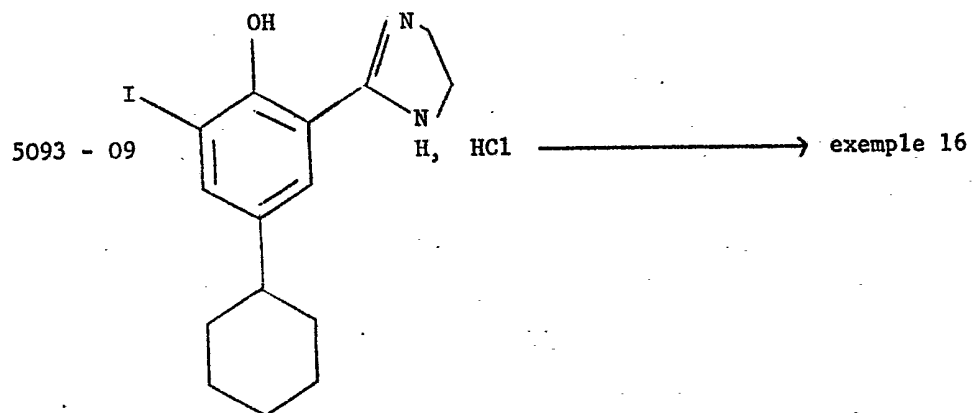
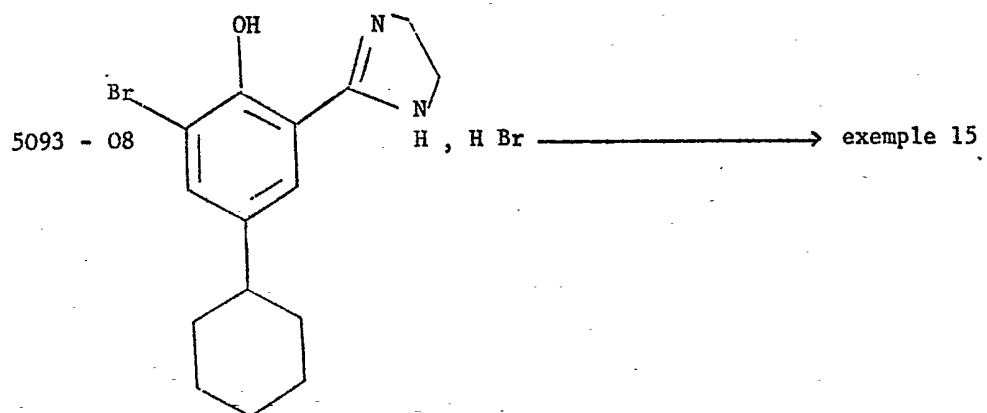
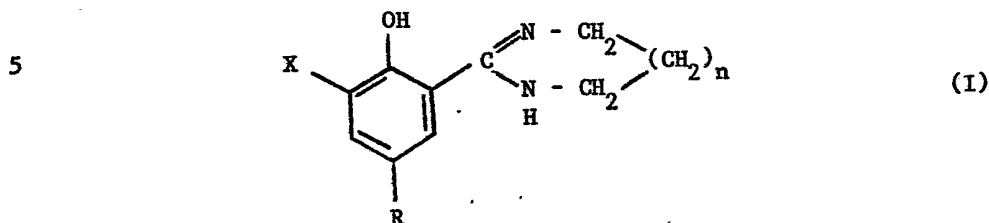
TABLEAU I (suite)

TABLEAU II

Exemples	Nombre de rats/dose	Doses en mg/kg VO	Pression systolique Δ (mmHg)				Fréquence cardiaque Δ (battements/min)			
			T + 1 heure	T + 3 heures	T + 5 heures		T + 1 heure	T + 3 heures	T + 5 heures	
			m (sm)	m (sm)	m (sm)		m (sm)	m (sm)	m (sm)	
exemple 11	6	16	-69 (13.6)	-75 (20.0)	-48 (11.8)		+37 (20.3)	-17 (8.0)	-10 (15.03)	
	6	32	-108 (9.1)	-89 (10.9)	-80 (7.6)		+67 (11.2)	+33 (6.7)	-7 (6.7)	
	6	64	-111 (12.1)	-108 (12.0)	-95 (12.0)		+54 (9.5)	+60 (16.3)	+51 (18.9)	
	5	128	-133 (6.0)	-147 (9.3)	-145 (6.9)		+64 (25.6)	+20 (17.9)	+36 (27.9)	
exemple 12	6	8	-41 (6.2)	-32 (8.7)	-26 (9.3)		-3 (14.9)	-17 (12.0)	-30 (11.2)	
	6	16	-34 (10.0)	-28 (13.7)	-26 (6.5)		-7 (12.3)	-7 (22.9)	-33 (17.7)	
	6	32	-78 (14.0)	-73 (12.0)	-70 (4.7)		+13 (13.3)	-17 (12.0)	-10 (16.1)	
	6	64	-107 (16.8)	-103 (14.6)	-87 (12.7)		+63 (15.8)	+37 (15.8)	+17 (9.5)	
exemple 13	6	128	-69 (11.8)	-78 (14.4)	-84 (11.9)		+3 (15.9)	+3 (22.8)	-17 (17.5)	
exemple 14	6	128	-52 (18.9)	-73 (16.1)	-58 (14.2)		+30 (11.3)	+20 (7.3)	+7 (11.2)	
exemple 15	5	128	-7 (6.8)	-36 (5.8)	-20 (2.0)		-13 (16.9)	-28 (5.8)	-33 (17.0)	
exemple 16	6	128	-11 (5.9)	-29 (7.4)	-18 (11.2)		+10 (13.4)	-23 (6.2)	-17 (12.3)	
exemple 18	7	128	-47 (9.3)	-53 (10.3)	-44 (8.8)		+16 (7.5)	+20 (10.7)	+27 (12.9)	

RE V E N D I C A T I O N S

1. Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :

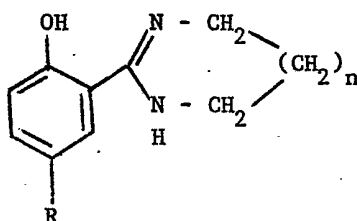


dans laquelle :

- 10 X représente un atome d'halogène,
R représente un radical alkyle ou cycloalkyle,
n est un nombre entier égal à 0, 1 ou 2,
et leurs sels d'addition d'acides.
2. Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés
- 15 en ce que R représente le radical ter butyle ou isobutyle, ou cyclohexyle.
3. Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils consistent en sels d'addition d'acides choisis parmi les suivants : chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique,
- 20 phosphorique, oxalique, succinique, méthanesulfonique, cyclohexyl-sulfamique, formique, aspartique, glutamique, N-acétylaspartique, N-acétylglutamique, ascorbique, maléique, malique, fumarique, lactique, benzoïque, cinnamique, p-toluènesulfonique.
4. Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendica-
- 25 tions 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants : bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-bromo-phénol, chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-ter butyl 6-iodophénol, bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-bromophénol, chlorhy-
- 30 bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-isobutyl 6-iodophénol monohydraté, bromhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexyl 6-bromophénol, chlorhydrate de 2-(2'-imidazoliny1) 4-cyclohexyl 6-iodophénol,

- bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl 6-bromophénol, chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-isobutyl 6-iodophénol, bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-bromophénol, chlorhydrate de
- 5 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-ter butyl 6-iodophénol, bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-bromophénol, chlorhydrate de 2-(2'-tétrahydro-3',4',5',6' pyrimidinyl) 4-cyclohexyl 6-iodophénol, bromhydrate de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7'[1H diazépine(1,3)])4-ter butyl 6-bromophénol, chlorhydrate
- 10 de 2-(2'-tétrahydro-4',5',6',7' [1H diazépine(1,3)])4-terbutyl 6-iodophénol, Chlorhydrate de 2-(2'-imidazolinyl)4-isobutyl 6-chloro phénol.
5. Nouveaux médicaments utiles notamment pour le traitement de l'hypertension, caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 15 6. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) :

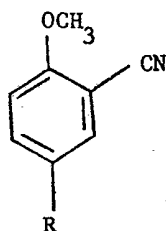
20



(II)

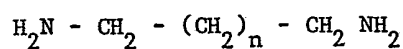
- dans laquelle R et n sont tels que définis dans la revendication 1, sur un halogène ou chlorure d'halogène dans l'acide acétique, à
- 25 température ambiante, ou sur un N-halogénosuccinimide, dans le diméthylformamide, à température ambiante.
7. Procédé de préparation selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule (II) est préparé par réaction d'un composé de formule (III) :

24



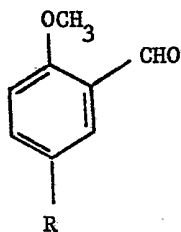
(III)

- 5 dans laquelle R et n sont tels que définis dans la revendication 1, sur une diamine de formule :



où n est tel que défini ci-dessus, à 160-250°C, éventuellement en tube scellé.

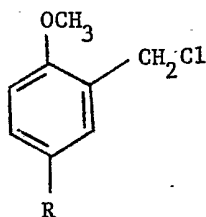
- 10 8. Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que le composé de formule (III) est préparé à partir d'un composé de formule (IV) :



(IV)

15

- où R est tel que défini dans la revendication 1, sous l'action de l'acide formique, du chlorhydrate d'hydroxylamine et du formiate de sodium au reflux, le composé de formule (IV) étant préparé par action
- 20 de l'hexaméthylènetétramine ou du sel de sodium du nitropropane sur un composé de formule (V) :

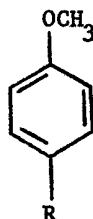


(V)

25

où R est défini comme ci-dessus, lui-même préparé par action du formol, en présence d'acide chlorhydrique, sur un composé de formule (VI) :

5

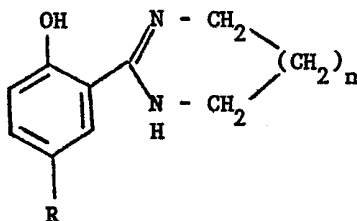


(VI)

où R est tel que défini ci-dessus.

9. Nouveaux composés nécessaires comme intermédiaires de la synthèse des composés (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en les composés de formule (II) :

10

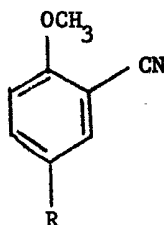


(II)

15 dans laquelle :

R représente un radical alkyle ou cycloalkyle, de préférence isobutyle, ter butyle ou cyclohexyle, et
n vaut 0, 1 ou 2.

10. Nouveaux composés nécessaires comme intermédiaires de la
20 synthèse des composés (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (III) :



(III)

25 dans laquelle R représente un radical alkyle ou cycloalkyle, de préférence isobutyle, ter butyle ou cyclohexyle.